



注射剂常用包装形式研究使用进展

王敏, 周苏萍, 张帅, 王伯阳, 储藏

Research Progress on use of Common Packaging Forms of Injections

WANG Min, ZHOU Suping, ZHANG Shuai, WANG Boyang, CHU Cang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202204103>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展

Research progress on the pathogenesis of isoniazid induced liver injury

药学实践与服务. 2019, 37(4): 289-293 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001

液体创可贴成膜材料的研究进展

Research progress on film forming materials for liquid band-aid

药学实践与服务. 2021, 39(4): 299-304 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202008046

抗丙型肝炎病毒天然产物的研究进展

Research progress of natural products against hepatitis C virus

药学实践与服务. 2021, 39(2): 102-107 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012003

知母皂苷成分的药理活性及作用机制研究进展

Progress on pharmacological activities and mechanism of Anemarrhena saponin

药学实践与服务. 2018, 36(1): 24-29 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.005

抗疟药的剂型研究进展

Advances in research on antimalarial dosage forms

药学实践与服务. 2019, 37(6): 481-484 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.06.001

去甲斑蝥素新型制剂研究进展

Research progress in new formulations of norcantharidin

药学实践与服务. 2021, 39(1): 1-3, 8 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004038



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

注射剂常用包装形式研究使用进展

王 敏, 周苏萍, 张 帅, 王伯阳, 储 藏 (中国人民解放军联勤保障部队药品仪器监督检验总站, 北京 100071)

[摘要] 目的 为不同注射剂准确选用合适包装形式提供理论参考和现实依据。方法 从注射剂常用包装形式的原材料入手, 解析不同包装形式的特点和技术要求; 介绍现阶段国家药品监督管理局药品审评中心药包材的登记数据, 对注射剂不同包装形式的研究使用进展进行综述。结果 对于单次用量小、价格便宜的药物可选择安瓿或注射剂瓶包装; 粉针剂通常选用注射剂瓶包装; 抢救药品、贵重药品可选用预灌封类注射器; 对于需长期注射给药的慢性病治疗药物(如胰岛素), 或某些用于急救的注射剂, 可选用患者可自行注射的笔式注射器包装; 对于某些偏酸或偏碱的药物宜选用中性玻璃包装或塑料类包装。结论 药品生产企业应根据药物的理化性质、包装原材料性能、相容性试验结果、生产成本和携带使用方便性等多方面因素, 综合考虑选择适合的包装形式, 以确保药品质量和安全有效。

[关键词] 注射剂; 包装形式; 研究进展

[文章编号] 2097-2024(2023)09-0528-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202204103

Research Progress on use of Common Packaging Forms of Injections

WANG Min, ZHOU Suping, ZHANG Shuai, WANG Boyang, CHU Cang (Administration for Drug and Instrument Supervision and Inspection of PLAJLSF, Beijing 100071, China)

[Abstract] **Objective** To provide theoretical reference and practical basis for accurately choosing the suitable packaging forms for different Injections. **Methods** Based on the raw materials in the common packaging forms of injections, the research and application progress on different packaging forms for injections were reviewed by analyzing the characteristics and technical requirements of different packaging forms, and the current registration information of pharmaceutical packaging materials in the Center for Drug Evaluation, NMPA were introduced. **Results** For preparations with small single-dose and low-cost, the ampoules or injection vials could be chosen. Powder injections are usually packaged in injection vials. For rescue medicines and valuable medicines, the pre-filled syringes could be chosen. For chronic disease treatment drugs (such as insulin) that require long-term injection, or some injections for emergency use, a pen-type syringe package that patients can inject themselves could be used. Neutral glass packaging or plastic packaging should be used for some acidic or alkaline. **Conclusion** The drug manufacturers should comprehensively consider the physicochemical properties of drugs, the performance of packaging raw materials, compatibility test results, price-cost, and convenience in carrying and use when choosing the appropriate packaging form to ensure the quality, safety, and effectivity of drugs.

[Key words] injections; packaging forms; research progress

注射剂系由原料药或原料药与适宜辅料制成的无菌制剂, 是临床药物治疗中广泛应用的制剂之一, 一般包括小容量注射液(20 ml 以下)、大容量注射液(50 ml 以上)和粉针剂 3 种剂型^[1]。在临床使用时, 注射剂以液体状态直接注入人体血管、组织或器官内, 无口服制剂常见的首过效应, 吸收快, 生物利用度高, 作用迅速^[2], 因此, 注射剂的质量控制较其它剂型的药品也更加严格。药品包装贯穿药

品生产、运输、储存和使用全过程, 是药品不可分割的一部分。注射剂常用包装形式主要包括安瓿、注射剂瓶、输液瓶、输液用软袋、预灌封注射器和笔式注射器, 其中安瓿、注射剂瓶、预灌封注射器和笔式注射器用于小容量注射剂包装, 输液瓶和输液用软袋用于大容量注射剂包装。本文从上述包装使用的原材料入手, 通过解析不同包装形式的特点和技术要求, 介绍现阶段国家药品监督管理局药品审评中心药用包装材料的登记数据, 对注射剂不同包装形式及使用进展进行综述。

1 玻璃类包装

玻璃容器按成分不同分为钠钙玻璃和硼硅玻

[作者简介] 王 敏, 硕士, 药师。研究方向: 药品质量安全监管, Email: wangmin.love.happy@163.com

[通信作者] 王伯阳, 博士, 副主任药师。研究方向: 药品质量安全监管。Email: wangboyang19860820@163.com; 储 藏, 博士, 主任药师, 研究方向: 药品监督管理, Email: mrchu@126.com

璃。玻璃类包装热稳定性高,有利于高温灭菌;阻隔性能和密封性能好,可保证药品在储存期内质量稳定;透明度高,有利于澄明度检查^[3]。但能耗高、质重、易破裂、运输成本高。一般药物应选用无色玻璃,有避光要求的药物可选用棕色透明玻璃。

1.1 主要包装形式

注射剂常用的玻璃类包装形式包括安瓿、注射剂瓶和输液瓶。

安瓿是指用于灌装针剂或粉针剂的细颈薄壁玻璃小瓶,容量一般为1~25 ml^[4],包括色环易折安瓿和点刻痕易折安瓿。小容量注射剂多使用安瓿包装^[5],但其在临床使用中操作过程复杂,易导致锐器伤的发生,掰断时可能会产生玻璃屑污染药品,且将药液吸入注射器过程中易导致二次污染。

注射剂瓶主要用于粉针剂、冻干制剂、生物制剂、疫苗的包装^[6],又称西林瓶,按制作工艺可分为模制注射剂瓶和管制注射剂瓶。其中,管制注射剂瓶相较于模制瓶具有壁厚均匀、透明度高、外型美观、不易与包装药物发生反应等优点,但易破碎且价格昂贵^[7]。

玻璃输液瓶是我国输液的传统包装形式,属于第2代半开放式输液容器,在输液过程中易导致空气中的微粒、细菌等污染药液。随着包装材料的不断发展,部分玻璃输液瓶逐渐被塑料输液瓶和非PVC多层共挤膜输液袋所取代,市场占有率下降,但玻璃安全性高、可回收、成本低,因此玻璃输液瓶具有无法完全被取代的优势。

1.2 技术要求

玻璃瓶在长时间接触水、酸性药液时,可能会导致玻璃表面被侵蚀,使碱离子溶出形成空穴,进而当受到外力作用时,玻璃表面产生大小、厚薄和外形不规则的脱片,且溶出的碱离子也可能导致药液pH值发生变化,从而影响药物的质量^[8]。因此,耐水性是玻璃容器的关键控制指标。硼硅玻璃中三氧化二硼含量的高低直接影响玻璃的理化性能,是提高玻璃化学稳定性和热稳定性的主要成分^[9]。

玻璃制作过程中,为排除高温时产生的气泡以及增加透明度,常加入三氧化二砷和三氧化二锑等澄清剂^[10-11],且还会加入其它元素,如作为玻璃组分的铅、作为着色剂的镉等,故需控制砷、锑、铅、镉等物质的浸出量。《国家药包材标准》(2015年版)^[12]规定了各类玻璃包装的砷、锑、铅、镉浸出量:每升浸出液中砷不得过0.2 mg、锑不得过0.7 mg、铅不得过1.0 mg、镉不得过0.25 mg。

内应力是影响玻璃容器机械强度和热稳定性的关键质量指标,其大小与退火工艺有关,若内应力超标会导致玻璃容器的强度降低甚至破裂。《国家药包材标准》(2015年版)规定了各类玻璃包装的内应力:照内应力测定法(YBB00162003-2015)测定,退火后的最大永久应力造成的光程差不得超过40 nm/mm。

《国家药包材标准》(2015年版)对玻璃安瓿、注射剂瓶和玻璃输液瓶的其他关键技术指标的规定具体见表1~表3。

表1 玻璃安瓿的技术要求

包装名称	标准号	主要检测指标						
		三氧化二硼含量	121℃颗粒耐水性	98℃颗粒耐水性	内表面耐水性	折断力(F)	耐碱性	耐酸性
低硼硅玻璃安瓿	YBB00332002-2015	不得小于5%	1级	/	HC1级	所有规格 $F_{min}=30$ N, 1、2、3、5 ml的 $F_{max}=80$ N, 10 ml的 $F_{max}=90$ N, 20、25 ml的 $F_{max}=100$ N	/	/
中硼硅玻璃安瓿	YBB00322005-2015	不得小于8%	1级	HGB1级	HC1级	所有规格 $F_{min}=30$ N, 1、2、3、5 ml的 $F_{max}=80$ N, 10 ml的 $F_{max}=90$ N, 20、25 ml的 $F_{max}=100$ N	不低于2级	符合1级或碱性氧化物的浸出量 $\leq 100 \mu\text{g}/\text{dm}^2$

2 塑料类包装

2.1 塑料安瓿

随着药品包装趋向功能化和轻量化,塑料安瓿逐渐引起国内小容量注射剂生产企业的重视。与玻璃安瓿相比,塑料安瓿具有易开启、无玻璃屑污染、不伤手、显著缩短配制时间的优点,且重量轻,

易于运输和贮存^[13]。塑料安瓿包装在我国正处于兴起阶段,已有企业获得聚乙烯安瓿和聚丙烯安瓿的注册批件,我国自主生产的塑料安瓿即将进入高速发展时期^[14]。

2.2 塑料输液瓶

塑料输液瓶根据所用材料不同可分为低密度

表2 注射剂瓶的技术要求

包装名称	标准号	主要检测指标						
		三氧化二硼含量	121 °C 颗粒耐水性	98 °C 颗粒耐水性	内表面耐水性	耐热冲击	耐内压力	其他
钠钙玻璃管制注射剂瓶	YBB00332003-2015	/	2级	/	HC2级	/	/	/
低硼硅玻璃管制注射剂瓶	YBB00302002-2015	不得小于5%	1级	/	HC1级或HCB级	/	/	/
中硼硅玻璃管制注射剂瓶	YBB00292005-2-2015	不得小于8%	1级	HGB1级	HC1级	/	/	耐碱性不低于2级;耐酸性符合1级或碱性氧化物的浸出量≤100 μg/dm ²
高硼硅玻璃管制注射剂瓶	YBB00292005-1-2015	不得小于12%	1级	HGB1级	HC1级	/	/	耐碱性不低于2级;耐酸性符合1级或碱性氧化物的浸出量≤100 μg/dm ²
钠钙玻璃模制注射剂瓶	YBB00312002-2015	/	2级	/	HC2级	经受42 °C温差不得破裂	经受0.6 MPa内压力不得破裂	合缝线:瓶口凸出≤0.2 mm
低硼硅玻璃模制注射剂瓶	YBB00322003-2015	不得小于5%	1级	/	不低于HCB级	经受42 °C温差不得破裂	经受0.6 MPa内压力不得破裂	合缝线:瓶口凸出≤0.1 mm,其他部位凸出≤0.2 mm
中硼硅玻璃模制注射剂瓶	YBB00062005-2-2015	不得小于8%	1级	HGB1级	HC1级	经受60 °C温差不得破裂	经受0.6 MPa内压力不得破裂	合缝线:瓶口凸出≤0.1 mm,其他部位凸出≤0.2 mm

表3 玻璃输液瓶的技术要求

包装名称	标准号	主要检测指标						
		三氧化二硼含量	121 °C 颗粒耐水性	98 °C 颗粒耐水性	内表面耐水性	耐热冲击	耐内压力	合缝线
钠钙玻璃输液瓶	YBB00032005-2015	/	2级	/	HC2级	经受42 °C温差不得破裂	经受0.6 MPa内压力不得破裂	瓶口凸出≤0.3 mm,其他部位凸出≤0.5 mm
低硼硅玻璃输液瓶	YBB00012004-2015	不得小于5%	1级	/	HC1级;内表面经中性化处理的HC2级	经受42 °C温差不得破裂	经受0.6 MPa内压力不得破裂	瓶口凸出≤0.3 mm,其他部位凸出≤0.5 mm
中硼硅玻璃输液瓶	YBB00022005-2-2015	不得小于8%	1级	HGB1级	HC1级	经受60 °C温差不得破裂	经受0.6 MPa内压力不得破裂	瓶口凸出≤0.3 mm,其他部位凸出≤0.5 mm

聚乙烯输液瓶和聚丙烯输液瓶。目前塑料输液瓶在临床得到广泛应用,其优势主要体现在以下方面:一是质量轻,抗冲击力强,不易破损,便于长途运输;二是化学稳定性高,密封性能和阻隔性能较好,有利于药物长期保存;三是生产成本低,自动化程度高。

但是塑料输液瓶也有不可忽略的缺点:聚丙烯(PP)输液瓶耐低温性能较差,其抗脆性在遇冷时会降低,容易破裂;聚乙烯(PE)输液瓶不耐高温,不能耐受121 °C高温灭菌,且硬度大,柔韧性差^[15]。此外,塑料输液瓶属于第2代半开放式输液容器,在使用时需要补充空气以维持瓶内压力,这就容易导致空气中的细菌、微粒等进入药液,增加污染的风险^[16]。

2.3 输液用软袋

软袋是继玻璃输液瓶、塑料输液瓶之后更为理

想的输液用包装形式,属于第3代全封闭式输液用包装,按发展顺序可分为PVC软袋和非PVC多层共挤膜输液用袋^[17]。

聚氯乙烯(PVC)软袋曾经是最常见的输液用软袋,但是其阻隔性能较差,不利于药物长期储存。PVC在生产时需要加入增塑剂邻苯二甲酸二辛脂(DEHP),但是DEHP可能会影响生殖能力,且具有肝毒性,并且PVC对某些亲脂性高的药物如硝酸甘油、氯丙嗪和胰岛素等有吸附性,影响药效。因此,国家药品监督管理局已停止对输液用PVC软袋的审批,目前在国家药品监督管理局药品审评中心登记的PVC软袋均是腹膜透析液及冲洗液用软袋。

非PVC多层共挤膜输液袋俗称非PVC软袋,质轻,不含增塑剂,机械强度高,不易破裂,环保性好,密封性能优良;化学性质稳定,对药品吸附性

小,与常见输液的相容性好;对气体和水蒸汽的透过性极低,可确保药品在储存期内的质量;非PVC软袋柔软性好,在大气压下可自行收缩,可实现全封闭式输液,无空气回流,从而避免对药液的污染^[18-19];还具有输液流程简单、透明度好、抗低温、成型性能和热封性能优异、易于运输和储存等优点^[20-23]。此外,还可根据临床需要制成不同规格的粉-液、液-液双室袋或液-液多室袋,简化临床配药操作,避免药液污染和配药错误,提高工作效率^[24-25]。因此,非PVC多层共挤膜输液袋是输液包装形式的发展方向。目前临床上使用的多层共挤膜输液袋主要有三层(聚丙烯/聚丙烯/聚丙烯)和五层(酯类共聚物/乙烯甲基丙烯酸酯聚合物/聚乙烯/聚乙烯/改性乙烯-丙烯聚合物)两种。

2.4 技术要求

《国家药包材标准》(2015年版)规定的塑料输液瓶和多层共挤输液用膜、袋的技术指标主要包括灭菌适应性、使用适应性、物理性能、透光率、炽灼残渣、金属元素、溶出物试验、细菌内毒素、生物试验等,具体技术要求见表4。目前国内尚无关于塑料安瓿技术要求的规定。

3 预灌封类包装

3.1 预灌封注射器

预灌封注射器(prefilled syringes, PFS)现已逐渐成为肝素、疫苗等生物技术药物储存及给药的新型包装形式,由玻璃针管、卤化丁基橡胶活塞、推杆和/或注射针、针头护帽组成,综合了药品容器和一般注射器功能,主要特点包括:

① 安全可靠,省却了从药瓶到注射器的转移过程^[26],从而减少因药物吸附导致的浪费,并降低污染的风险;

② 采用高品质的玻璃、塑料、橡胶材料,与药物的相容性良好,可确保药物的稳定性;

③ 定量灌装,比医护人员手工抽取药液剂量更加准确;

④ 可将药品名称直接标注在注射器上,从而降低给药错误的风险;

⑤ 操作简便,应用一个装置快速给药^[27],省时省力,特别适用于急诊患者。

3.2 笔式注射器

笔式注射器的笔芯为硼硅玻璃套筒(俗称卡式瓶),瓶口用胶塞铝盖密封,底部用橡胶活塞密封,广泛应用于对剂量有高精度要求的药物,如胰岛素、干扰素、卵泡刺激素、生长激素等。在使用时

将卡式瓶装入配套的注射架或注射笔中即可进行注射,不发生药液转移,操作简便,可避免药液污染和浪费;且易于携带,剂量准确,患者可自行注射,趋于家用^[28-29]。

3.3 技术要求

预灌封注射器用硼硅玻璃针管和笔式注射器用硼硅玻璃套筒是采用中硼硅或高硼硅玻璃制成,在《国家药包材标准》(2015年版)中其标准号分别为YBB00062004-2015和YBB00132004-2015,耐水性、内应力和砷、锑、铅、镉浸出量等指标要求同1.2节。

《国家药包材标准》(2015年版)不仅规定了预灌封注射器各组成部分的技术指标要求,还对预灌封注射器组合件(带针头)的技术指标作出要求,标准号为YBB00112004-2015,具体见表5。

4 药包材使用情况

2016年,原国家食品药品监督管理总局颁布了《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》(2016第134号)^[30],公告明确指出,药包材应与药品注册申请关联申报和审评审批,各级药品监督管理部门不再单独受理药包材注册申请,不再单独核发相关注册批准证明文件。在国家药品监督管理局药品审评中心网站对注射剂常用药包材的相关登记信息进行检索,结果见表6。

由表6可知,已通过制剂关联审评的药包材中,小容量注射剂包装占多数,且以玻璃类包装为主,虽然塑料安瓿相较于玻璃安瓿具有诸多优点,但在国内仍处于兴起阶段。输液包装中,塑料类包装数量已超过传统的玻璃包装,然而性能优异的新型输液包装多层共挤膜输液袋仅有2家企业通过与制剂的关联审评,市场占有率仍较低。

5 讨论

在实际工作中,药品生产企业应从方便临床用药、满足临床用药需要的角度,根据注射剂的类型、剂量、成本和使用便利性选择合适的包装形式和包装材料。

对于单次用量小、价格便宜的药物可选择安瓿或注射剂瓶包装;在溶液中不稳定的药物需制成注射用无菌粉末(粉针剂),通常选用注射剂瓶包装。因预灌封类注射器可省却用药时再次抽取药液这一操作步骤,省时省力,且能避免药液因吸附造成的浪费,故抢救药品、贵重药品可选用该类包装。对于需长期注射给药的慢性病治疗药物(如胰岛

表 4 注射剂塑料类包装的技术要求

包装名称和标准号		低密度聚乙烯输液瓶 YBB00012002-2015	聚丙烯输液瓶 YBB00022002-2015	多层共挤输液用膜、袋 YBB00342002-2015(通则)
灭菌适应性 试验	温度适应性	在规定温度下,承受67 KPa的内压,维持10 min,应无液体漏出	在规定温度下,承受67 KPa的内压,维持10 min,应无液体漏出	在规定温度下,承受67 KPa的内压,维持10 min,应无液体漏出
	抗跌落	在规定温度下,按容量50~749 ml的跌落高度为1.00 m,750~1000 ml的跌落高度为0.75 m进行试验,不得破裂和泄露	在规定温度下,按容量50~749 ml的跌落高度为1.00 m,750~1000 ml的跌落高度为0.75 m进行试验,不得破裂和泄露	在规定温度下,按容量50~749 ml的跌落高度为1.00 m,750~1000 ml的跌落高度为0.75 m进行试验,不得破裂和泄露
	透明度	以4级浊度标准液为对照,照度为2000~3000 lx,应能与对照瓶区分	以4级浊度标准液为对照,照度为2000~3000 lx,应能与对照瓶区分	以4级浊度标准液为对照,照度为2000~3000 lx,应能与对照瓶区分
	不溶性微粒	每1 ml中含5 μm及以上微粒数≤100粒,10 μm及以上微粒数≤10粒,25 μm及以上微粒数≤1粒	每1 ml中含5 μm及以上微粒数≤100粒,10 μm及以上微粒数≤10粒,25 μm及以上微粒数≤1粒	每1 ml中含5 μm及以上微粒数≤100粒,10 μm及以上微粒数≤20粒,25 μm及以上微粒数≤2粒
使用适应性 试验	穿刺力	塑料穿刺器≤100N,金属穿刺器≤80N	塑料穿刺器≤100N,金属穿刺器≤80N	塑料穿刺器≤100N,金属穿刺器≤80N
	穿刺部位不渗透性	穿刺部位不得有液体泄漏	穿刺部位不得有液体泄漏	插入点不得有液体泄漏
	悬挂力	标示量≤250 ml施加压力7 N,>250 ml施加压力15 N,60 min内不得断裂	标示量≤250 ml施加压力7 N,>250 ml施加压力15 N,60 min内不得断裂	标示量≤250 ml施加压力7 N,>250 ml施加压力15 N,60 min内不得断裂
物理性能	水蒸气透过量	照水蒸气透过量测定法第三法(3)在温度20±5℃,相对湿度65±5%条件下放置14天,各输液瓶减少的重量均不得过0.2%	照水蒸气透过量测定法第三法(3)在温度20±5℃,相对湿度65±5%条件下放置14天,各输液瓶减少的重量均不得过0.2%	照水蒸气透过量测定法第一法实验条件B测定,不得过5.0 g/(m ² ·24h)
	氧气透过量	/	/	照气体透过量测定法第一法或第二法测定,不得过1200 cm ³ /(m ² ·24h·0.1MPa)
	氮气透过量	/	/	照气体透过量测定法第一法测定,不得过600 cm ³ /(m ² ·24h·0.1MPa)
	透光率	不得低于55%	不得低于55%	不得低于75%
	炽灼残渣	不得过0.05%	不得过0.05%	不得过0.05%
金属元素	照原子吸收分光光度法测定,铜、镉、铬、铅、锡、钡均不得过百万分之三	照原子吸收分光光度法测定,铜、镉、铬、铅、锡、钡均不得过百万分之三	照原子吸收分光光度法测定,铜、镉、铬、铅、锡、钡均不得过百万分之三	
溶出物试验	澄清度	溶液应澄清;如显浑浊,与2号浊度标准液比较,不得更浓	溶液应澄清;如显浑浊,与2号浊度标准液比较,不得更浓	溶液应澄清;如显浑浊,与2号浊度标准液比较,不得更浓
	颜色	溶液应无色	溶液应无色	溶液应无色
	PH值	应为5.0~7.0	应为5.0~7.0	应为5.0~7.0
	吸光度	220~240 nm范围内最大吸收值不得过0.08,241~350 nm范围内最大吸收值不得过0.05	220~240 nm范围内最大吸收值不得过0.08,241~350 nm范围内最大吸收值不得过0.05	220~240 nm范围内最大吸收值不得过0.08,241~350 nm范围内最大吸收值不得过0.05
	易氧化物	供试液与空白液消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)之差不得过1.5 ml	供试液与空白液消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)之差不得过1.5 ml	供试液与空白液消耗硫代硫酸钠滴定液(0.01 mol/L)之差不得过1.5 ml
	不挥发物	供试液与空白液之差不得过12.5 mg	供试液与空白液之差不得过12.5 mg	供试液与空白液之差不得过2.5 mg
	重金属	不得过百万分之一	不得过百万分之一	不得过百万分之一
	细菌内毒素	不得过0.25 EU/ml	不得过0.25 EU/ml	不得过0.25 EU/ml
生物试验	细胞毒性	照细胞毒性检查法第四法测定,应符合规定	照细胞毒性检查法第四法测定,应符合规定	照细胞毒性检查法第一法测定,应符合规定
	皮肤致敏	致敏反应不得过 I 度	致敏反应不得过 I 度	致敏反应不得过 I 度
	皮内刺激	应无刺激反应	应无刺激反应	应无刺激作用
	急性全身毒性	应无急性全身毒性反应	应无急性全身毒性反应	应无急性全身毒性反应
	溶血	溶血率应符合规定	溶血率应符合规定	溶血率应符合规定

素),或某些用于急救的注射剂,可选用患者可自行注射的笔式注射器包装,不仅可以减轻医务人员负担,还可实现患者自救。

某些偏酸或偏碱的药物可能会与钠钙玻璃或低硼硅玻璃发生化学反应而影响药品质量,如碳酸氢钠注射液对玻璃容器有腐蚀作用,可能会发生玻

表5 预灌封注射器组合件(带针头)的技术要求

关键性能指标	控制标准
针与针座的连接力	在不得小于22 N的拉力下, 不锈钢注射针与玻璃针管的针座间不得松动或分离
针头护帽的拔出力	应在4.0~45.0 N之间
活塞与推杆的配合性(仅适用于带螺纹的活塞)	推杆应保持稳定, 不应与活塞分离
活塞润滑性	将活塞插入硅油润滑的注射器针管中, 用推杆将活塞推入整个注射器针管中, 推杆活塞应平滑移动, 不应有突然的停顿
活塞滑动性能	规格V<2 ml: 起始力 $F_{max}=10$ N, 持续力 $F_{max}=5$ N规格2 ml≤V≤20 ml: 起始力 $F_{max}=25$ N, 持续力 $F_{max}=10$ N
器身密合性	针与针座接触部位不得有泄露, 活塞与针筒接触部位不得有泄露
注射器针管残留量	规格0.5 ml的残留量≤3.0%, 1.0 ml(长)的残留量≤1.5%, 1.0 ml(标准)的残留量≤3.5%, 2.25 ml的残留量≤2.0%, 5 ml的残留量≤1.5%, 10 ml和20 ml的残留量≤1.0%
硅油量	规格0.5 ml≤0.6 mg, 1.0-2.25 ml≤0.7 mg, 3.0-5.0 ml≤1.0 mg, 10 ml≤1.3 mg, 20 ml≤1.7 mg
不溶性微粒	每个注射器中含10 μm以上的微粒数不得过60粒, 含25 μm以上的微粒数不得过6粒
环氧乙烷残留量	不得过1 μg/ml
细菌内毒素	每1 ml供试液中含内毒素不得过0.5 EU

表6 注射剂常用药包材登记信息统计表

包装形式	包装材料	登记信息条目数	已通过与制剂关联审评的条目数
安瓿	低硼硅玻璃安瓿	141	90
	中硼硅玻璃安瓿	104	40
	聚乙烯安瓿	23	13
	聚丙烯安瓿	54	32
注射剂瓶	钠钙玻璃管制注射剂瓶	9	5
	低硼硅玻璃管制注射剂瓶	175	95
	中硼硅玻璃管制注射剂瓶	144	43
	高硼硅玻璃管制注射剂瓶	26	9
	钠钙玻璃模制注射剂瓶	23	14
	低硼硅玻璃模制注射剂瓶	0	0
	中硼硅玻璃模制注射剂瓶	15	9
输液瓶	钠钙玻璃输液瓶	74	54
	低硼硅玻璃输液瓶	0	0
	中硼硅玻璃输液瓶	12	3
	低密度聚乙烯输液瓶	1	1
	聚丙烯输液瓶	214	174
输液袋	多层共挤膜输液袋	6	2
预灌封注射器	预灌封注射器组合件、预灌封注射器用橡胶活塞、护帽、玻璃针管等	228	66
笔式注射器	笔式注射器用玻璃套筒、铝盖、橡胶活塞、垫片等	114	50

璃脱片对药液造成污染, 因此宜选用中性玻璃包装或塑料类包装。

6 结语

药品包装与药品质量密切相关, 应具有良好的安全性、稳定性、保护性、适应性以及便利性。药品生产企业应根据药物的理化性质、包装原材料性能、相容性试验结果、生产成本和携带使用方便性

等多方面因素, 综合考虑选择适合的包装形式, 以确保药品质量和安全有效。

【参考文献】

- [1] 国家药品监督管理局. 关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知(国食药监注[2008]7号)[EB/OL]. [2008-01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080110120001739.html>.

(下转第 571 页)

- 137 medical institutions in mainland China[J]. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20(1): 577.
- [2] 王柯, 吴瑾, 黄红玉, 等. 糖尿病住院患儿规范化医学营养管理的品管圈实践 [J]. *护理学报*, 2022, 29(1): 13-16.
- [3] TANG N H, TSAI S F, LIOU J H, et al. The association between the participation of quality control circle and patient safety culture[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(23): 8872.
- [4] 杨婷, 杨樟卫, 顾家萍. 静脉用药集中调配的业务流程优化 [J]. *药学服务与研究*, 2010, 10(4): 263-266.
- [5] CHEN J, NI X F, YANG C S, et al. Multi-center investigation on personnel training and scientific research status of pharmacy intravenous admixture services (PIVAS) in mainland China based on the perspectives of PIVAS leaders[J]. *Medicine*, 2021, 100(10): e24881.
- [6] HAMID T, HARPER L, ROSE S, et al. Prescription errors in the National Health Services, time to change practice[J]. *Scott Med J*, 2016, 61(1): 1-6.
- [7] CHENG W, WANG C, MA J, et al. Satisfaction and needs of pharmacists in prescription-checking training: a cross-sectional survey[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11): 300060520965810.
- [8] 林静含, 黄燕勤. 前置审方系统 2001 条严重警示的回顾性分析 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(6): 164-166.
- [收稿日期] 2022-09-15 [修回日期] 2023-04-19
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 533 页)

- [2] 张燕梅, 胡永福, 丁力, 等. 注射剂包装合理性调查与分析 [J]. *中国药房*, 2007, 18(16): 1274-1275.
- [3] 国家药典委员会编, 中华人民共和国药典(四部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 549-550.
- [4] 石亮, 白宇, 吕秀峰, 等. 安瓿瓶熔封燃气对灭菌注射用水中亚硝酸盐的影响 [J]. *中国卫生工程学*, 2017, 16(5): 592-594.
- [5] 梁忠辉. 安瓿小容量注射剂可见异物的来源及控制措施 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(9): 170, 172.
- [6] 李子文, 刘英杰. 西林瓶外形筛选系统的设计 [J]. *河北省科学院学报*, 2019, 36(3): 58-61.
- [7] 冯亚芳. 药包材对标技术方案的研究 [D]. 北京: 北京印刷学院, 2020.
- [8] 李樾, 贺瑞玲, 赵霞. 玻璃输液瓶与碳酸氢钠注射液的相容性研究 [J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(1): 58-65.
- [9] 李新刚, 李铮然, 赵志刚. 对加强药用玻璃包装注射剂药品监管的思考 [J]. *药品评价*, 2013, 10(6): 6-8.
- [10] 吴倩. 药品包装材料和容器质量控制标准研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [11] 张彦波, 姜浩, 崔立华, 等. ICP-MS 法测定包装玻璃容器中的铅、镉、砷、锑 [J]. *中国包装工业*, 2014(2): 45-46.
- [12] 中国食品药品检定研究院, 国家药包材标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1-62, 149-180, 281-284.
- [13] 罗莉, 朱俊宇, 孙宇, 等. 聚丙烯安瓿和玻璃安瓿的临床便捷性和安全性比较 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, 28(S4): 351.
- [14] 刘绪贵, 牛海岗, 常征. 塑料安瓿用于小容量注射剂包装的现状与发展趋势 [J]. *药学研究*, 2014, 33(12): 742-744.
- [15] 郑光辉, 王立梅. 非 PVC 多层共挤膜软袋输液包装技术探究 [J]. *河北化工*, 2011, 34(3): 53-54, 56.
- [16] 贾江飞. 大容量注射液包材残留杂质的检测与监控 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [17] 李继强. 非 PVC 多层共挤膜输液用袋焊接工艺优化 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [18] 宁书慧, 王森, 方志勤. 多层共挤膜软袋输液生产优化 [J]. *大家健康(学术版)*, 2015, 9(12): 218-219.
- [19] 刘清萍. 多层共挤膜输液袋装盐酸氨溴索葡萄糖注射液的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2016.
- [20] 杨芙蓉. 多层共挤膜输液袋的临床使用与体会 [J]. *当代护士(综合版)*, 2006(2): 28.
- [21] 刘茜, 严小莉, 王莎莎, 等. 15 版药包材标准下多层共挤输液用袋的生物安全性评价 [J]. *中国医疗器械信息*, 2017, 23(7): 53-55, 61.
- [22] 赵静, 何芸. 多层共挤膜输液袋在手术室的应用 [J]. *西南军医*, 2011, 13(5): 937.
- [23] 聂新华, 阎翠环, 陶金成. 3 种材质输液容器对药物的相容性及吸附性考察 [J]. *中国药房*, 2005, 16(16): 1273-1275.
- [24] 李敏. 输液材料的发展趋势及应用 [J]. *河北化工*, 2007, 30(8): 29-31.
- [25] 蔡荣. 药品包装的发展趋势和监管对策 [J]. *上海包装*, 2008(8): 17-19.
- [26] 郑琪, 易艳. 注射器型单次剂量包装抢救药品的设计与应用 [J]. *中国临床护理*, 2017, 9(2): 185.
- [27] 侯晴晴, 张兵, 朱涵超, 等. ICP 法测定预灌封注射器中的可提取总钨量 [J]. *中国医药工业杂志*, 2019, 50(4): 441-444.
- [28] 张彬彬. 笔式注射器剂量准确度测试方法研究 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2020, 44(6): 549-552.
- [29] 梁志兴, 李耀星. 注射剂卡式瓶包装的发展趋势 [J]. *医药工程设计*, 2008, 29(3): 63-66.
- [30] 国家药品监督管理局. 总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告(2016 年第 134 号)[EB/OL]. [2016-08-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/2016081015701940.html>.
- [收稿日期] 2022-04-24 [修回日期] 2022-05-18
[本文编辑] 崔俐俊